

DOCKET NO.: 264837US0XPCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Kenichi KOYAKUMARU, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/09316

INTERNATIONAL FILING DATE: July 23, 2003

FOR: PROCESS FOR PRODUCING 5-(2'-PYRIDYL)-2-PYRIDONE DERIVATIVE

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

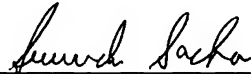
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-214098	23 July 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/09316. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Rec'd PCT/PTO 21 JAN 2005

29 Jan

10/521800
PCT/JF03709316

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

23.07.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 7 月 2 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 1 4 0 9 8
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 1 4 0 9 8]

REC'D 17 OCT 2003

WIPO

PCT

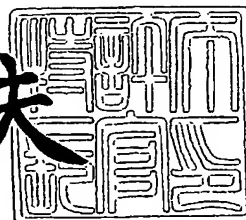
出 願 人 株式会社クラレ
Applicant(s): エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 3 - 3 0 7 0 0 2 0

【書類名】 特許願

【整理番号】 K01808JP00

【提出日】 平成14年 7月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D213/04

【発明者】

 【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内

 【氏名】 小役丸 健一

【発明者】

 【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内

 【氏名】 松尾 佳美

【発明者】

 【住所又は居所】 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内

 【氏名】 佐竹 庸一

【特許出願人】

 【識別番号】 000001085

 【氏名又は名称】 株式会社クラレ

 【代表者】 和久井 康明

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 008198

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

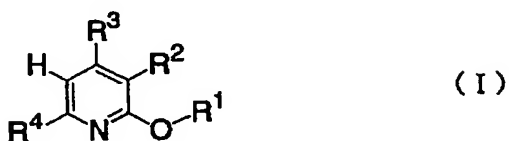
【書類名】 明細書

【発明の名称】 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、R¹ は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R²、R³ および R⁴ はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表し、R² と R³ はそれらが結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示されるピリジン誘導体を臭素化剤と反応させることにより一般式 (II)

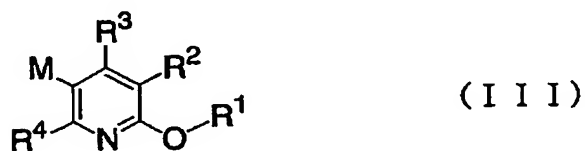
【化 2】



(式中、R¹、R²、R³ および R⁴ は上記定義のとおりである。)

で示される 5-ブロモピリジン誘導体を得、得られた該 5-ブロモピリジン誘導体を金属化剤と反応させることにより一般式 (III)

【化 3】

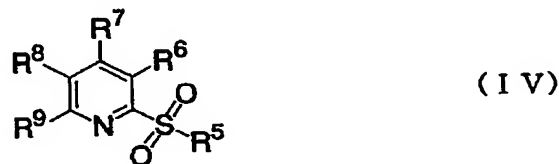


(式中、M は周期表 1 族または 2 族に属する金属原子を表し、R¹、R²、R

3 および R⁴ は上記定義のとおりである。)

で示される有機金属化合物を得、得られた該有機金属化合物を一般式 (I V)

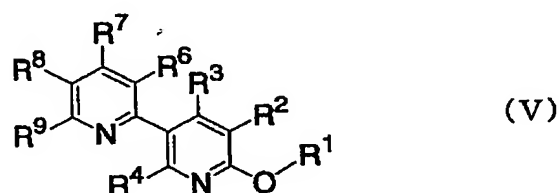
【化 4】



(式中、R⁵ は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R⁶ と R⁷、R⁷ と R⁸ および R⁸ と R⁹ は、それぞれそれらが結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示される 2-スルホニルピリジン誘導体と反応させることにより一般式 (V)

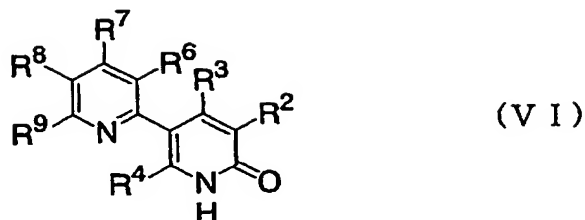
【化 5】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ は上記定義のとおりである。)

で示される 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を得、得られた該 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (V I)

【化 6】



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は上記定義のとおりである。)

で示される 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体の製造方法。

【請求項 2】 有機金属化合物が、一般式 (I I I) において M がリチウム原子またはマグネシウム原子を表す化合物である請求項 1 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体の製造方法に関する。本発明により得られる 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体は、神経性疾患の中間体として有用である (WO 01-96308 公報参照)。

【0002】

【従来の技術】

従来、6 位に酸素官能基を有する 3, 2'-ビピリジン誘導体を製造する方法として、(1) 5 位がホウ素原子、スズ原子などで置換された 2-アルコキシピリジン誘導体と 2-ハロゲン化ピリジン誘導体をパラジウム触媒の存在下に反応させる方法 (WO 2001-81310 公報、米国特許第 5,693,611 号明細書参照)、(2) 2 位がホウ素原子、スズ原子などで置換されたピリジン誘導体と 5-ハロゲン化 2-アルコキシピリジンをパラジウム触媒の存在下に反応させる方法 (WO 2001-96308 公報、WO 2001-27112 公報参照) が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

上記の方法 (1) および (2) は、いずれも高価でかつ廃液面で問題のあるパラジウム触媒を使用しており、高コスト化が避けられず、工業的に採用できる方法ではない。

【0004】

本発明の目的は、5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体を工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

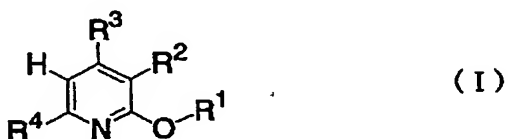
【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式 (I)

【0006】

【化7】



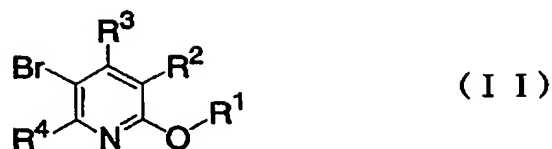
【0007】

(式中、R¹ は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R²、R³ および R⁴ はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表し、R² と R³ はそれらが結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示されるピリジン誘導体 [以下、これをピリジン誘導体 (I) と略称する] を臭素化剤と反応させることにより一般式 (II)

【0008】

【化 8】



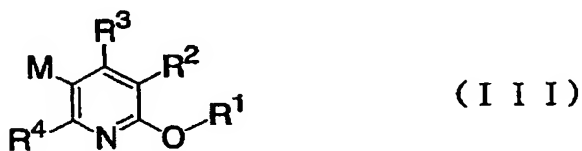
【0009】

(式中、R¹、R²、R³ および R⁴ は上記定義のとおりである。)

で示される 5-ブロモピリジン誘導体 [以下、これを 5-ブロモピリジン誘導体 (I I) と略称する] を得、得られた 5-ブロモピリジン誘導体 (I I) を金属化剤と反応させることにより一般式 (I I I)

【0010】

【化 9】



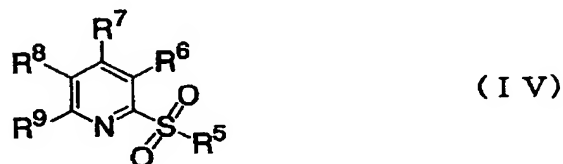
【0011】

(式中、M は周期表 1 族または 2 族に属する金属原子を表し、R¹、R²、R³ および R⁴ は上記定義のとおりである。)

で示される有機金属化合物 [以下、これを有機金属化合物 (I I I) と略称する] を得、得られた有機金属化合物 (I I I) を一般式 (I V)

【0012】

【化 10】



【0013】

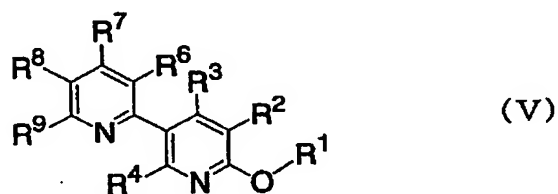
(式中、R⁵ は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ はそれぞれ水素原

子、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアール基を表し、 R^6 と R^7 、 R^7 と R^8 および R^8 と R^9 は、それぞれそれらが結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示される 2-スルホニルピリジン誘導体 [以下、これを 2-スルホニルピリジン誘導体 (IV) と略称する] と反応させることにより一般式 (V)

【0014】

【化11】



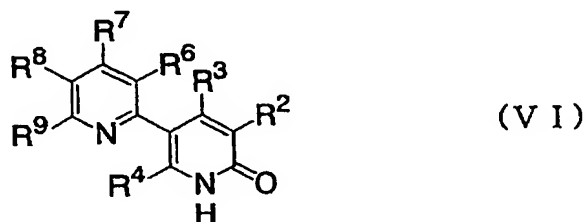
【0015】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は上記定義のとおりである。)

で示される 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体 [以下、これを 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体 (V) と略称する] を得、得られた 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体 (V) を加水分解することを特徴とする一般式 (VI)

【0016】

【化12】



【0017】

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は上記定義のとおりである。)

で示される 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体〔以下、これを 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体(VI)と略称する〕の製造方法である。

【0018】

本発明の好適な実施形態において、有機金属化合物(III)として、一般式(III)においてMがリチウム原子またはマグネシウム原子を表す化合物が使用される。

【0019】

【発明の実施の形態】

上記の一般式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ がそれぞれ表すアルキル基、ならびに R²、R³ および R⁴ がそれぞれ表すアルコキシル基が有するアルキル基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、その炭素数は 1～12 であるものが好ましい。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。また、R²とR³、R⁶とR⁷、R⁷とR⁸ および R⁸とR⁹ が、それぞれそれらが結合する炭素原子と一緒に形成していてもよい環の炭素数は 4～10 であるものが好ましい。かかる環としては、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロデカン環などが挙げられる。

【0020】

上記のアルキル基および環は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が 4～15 であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよいアリール基；ビニル基、1-メチルビニル基などのアルケニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシ

ルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルコキシ基；フェノキシ基、クロロフェノキシ基、ブロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントラセニルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよいアリールオキシ基などが挙げられる。

【0021】

R²、R³ および R⁴ がそれぞれ表す置換基を有していてもよいアルコキシ基の代表例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などが挙げられる。

【0022】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ がそれぞれ表すアリール基、ならびに R²、R³ および R⁴ がそれぞれ表すアリールオキシ基が有するアリール基は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよく、その炭素数は4～15であるものが好ましい。アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などが挙げられる。

【0023】

上記のアリール基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルキル基；フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよいアリール基；フ

ッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルコキシ基；フェノキシ基、クロロフェノキシ基、プロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントラセニルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよいアリーロキシ基などが挙げられる。

【0024】

R²、R³ および R⁴ がそれぞれ表すアリーロキシ基の代表例としては、フェノキシ基、クロロフェノキシ基、プロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などが挙げられる。

【0025】

まず、ピリジン誘導体（I）を臭素化剤と反応させる工程について説明する。

臭素化剤としては、例えば臭素、臭素・ピリジン錯体、ジメチルジプロモヒダントインなどが挙げられ、臭素が特に好ましい。臭素化剤の使用量は、ピリジン誘導体（I）に対して0.1～10モル当量の範囲であるのが好ましく、0.5～3当量の範囲であるのがより好ましい。

【0026】

反応は、-20℃～100℃の範囲で行うのが好ましく、0～80℃の範囲で行うのがより好ましい。

【0027】

この工程で得られる5-ブロモピリジン誘導体（II）は、単離・精製した後、次の反応に用いることが好ましい。反応混合物からの5-ブロモピリジン誘導体（II）の単離・精製は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により行われる。例えば、反応混合物に残存する臭素化剤を亜硫酸ナトリウムなど

を用いて分解するとともに、その系がアルカリ性になるまで該反応混合物を水酸化ナトリウムなどを用いて中和し、次いで、酢酸エチルなどの有機溶媒を加えて抽出し、抽出液を濃縮し、得られる粗生成物を蒸留、再結晶またはシリカゲルクロマトグラフィーなどにより精製する。

【0028】

次に、5-ブロモピリジン誘導体 (I I) を金属化剤と反応させる工程および有機金属化合物 (I I I) を2-スルホニルピリジン誘導体 (I V) と反応させる工程について説明する。

金属化剤としては、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム化合物；エチルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、*t*-ブチルマグネシウムクロリドなどのグリニヤール試薬；リチウム、マグネシウム、ナトリウムなどの金属が挙げられる。金属化剤の使用量は、5-ブロモピリジン誘導体 (I I) に対して0.1～10モル当量の範囲であるのが好ましく、0.5～3当量の範囲であるのがより好ましい。

【0029】

両工程における反応は、溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジグリムなどのエーテルなどが挙げられる。これらのうち、エーテルを使用するのが好ましく、特にテトラヒドロフランを使用するのが好ましい。溶媒は単独で、または2種以上を組合わせて使用することができる。

【0030】

5-ブロモピリジン誘導体 (I I) と金属化剤との反応は、 -100°C ～ 100°C の範囲で行うのが好ましく、 -80°C ～ 80°C の範囲で行うのがより好ましい。

【0031】

反応終了後、有機金属化合物（III）を含む反応混合物を次の反応工程で使用する。

有機金属化合物（III）の使用量は、2-スルホニルピリジン誘導体（IV）に対して0.1～10当量の範囲であるのが好ましく、0.5～3当量の範囲であるのがより好ましい。

【0032】

有機金属化合物（III）と2-スルホニルピリジン誘導体（IV）との反応は、-100～100℃の範囲で行うのが好ましく、-80℃～50℃の範囲で行うのがより好ましい。

【0033】

反応操作としては、上記の有機金属化合物（III）を含む反応混合物に2-スルホニルピリジン誘導体（IV）を添加するか、または2-スルホニルピリジン誘導体（IV）の溶液中に上記の有機金属化合物（III）を含む反応混合物を添加する。添加する際に、2-スルホニルピリジン誘導体（IV）は上記の反応溶媒で希釈されていてもよい。希釈濃度は特に限定されないが、2-スルホニルピリジン誘導体（IV）が1～80重量%となる範囲であるのが好ましく、5～50重量%となる範囲であるのがより好ましい。添加速度は特に制限されないが、好ましい反応成績を発現できる温度に制御し得る速度であるのが好ましい。

【0034】

この工程で得られる6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体（V）は、単離・精製を行わずに次の反応に用いることができる。例えば、反応混合物を水に加えた後、酢酸エチルなどの有機溶媒を加えて抽出し、抽出液を濃縮し、得られる粗生成物を次の反応工程に供する。

【0035】

次に、6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体（V）を加水分解する工程について説明する。

加水分解反応は酸の存在下に行うのが好ましい。酸としては、その種類は特に限定されないが、例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸など

のハロゲン化水素酸類；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸などのカルボン酸類；硫酸、硝酸などが挙げられる。酸の使用量は、6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体(V)に対して0.1～10モル当量の範囲であるのが好ましく、0.5～3当量の範囲であるのがより好ましい。

【0036】

反応は、水の存在下に行われる。水の使用量は、6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体(V)に対して0.5～100モル当量の範囲であるのが好ましく、1～50当量の範囲であるのがより好ましい。

【0037】

反応は、0℃～120℃の範囲で行うのが好ましく、20～100℃の範囲で行うのがより好ましい。

【0038】

反応は、溶媒の存在下に行うことができる。溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、メシチレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、ジグリムなどのエーテル；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル；アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。溶媒は単独で、または2種以上を組合わせて使用することができる。

【0039】

このようにして製造される5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体(VI)は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合液をメチル-tert-ブチルエーテルなどで洗浄した後、水酸化ナトリウムなどでアルカリ性にし、次いで、再びメチル-tert-ブチルエーテルなどで洗浄する。目的物が溶解している水溶液を中和し

、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出し、抽出液を濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー、再結晶などにより精製する。

【0040】

原料であるピリジン誘導体 (I) は、例えば、工業的に入手が可能な 2-クロロピリジンをナトリウムメトキシドと反応させる方法 [ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (Journal of the American Chemical Society)、46 巻、1466 頁 (1924 年) 参照] などにより容易に製造することができる。また、2-スルホニルピリジン誘導体 (IV) は、例えば、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物類とスルホニルシアニド類から容易に製造することができる (特開平 11-269147 号公報参照)。

【0041】

【実施例】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

【0042】

実施例 1

5-ブロモ-2-メトキシピリジンの合成

内容量 1000 L の反応器に、酢酸エチル (325 kg)、酢酸ナトリウム (58 kg、707 mol) および 2-メトキシピリジン (68.7 kg、630 mol) を仕込んだ。この溶液に、内温が 10℃ を超えないように保持しながら臭素 (122.3 kg、765 mol) を 6.5 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 20℃ に上昇させて 5 時間反応させた。この時点での転化率は 73% であった。その後、内温を 50℃ に上昇させて 5 時間かけて反応を追い込んだ。この時点での転化率は 98% であった。反応混合物を冷却した後、該反応混合物に水 (70 kg) を加え、さらに内温が 5℃ を超えないように保持しながら、水酸化ナトリウム (46.1 kg) および亜硫酸ナトリウム (17 kg) を水 (200 kg) に溶かして得られた溶液を滴下した。反応混合物を静置して分液させ、水層の pH が 8 以上でかつ過酸化物が存在しないことを確認した後、有機層を

分離した。水層を酢酸エチル（40 kg）で抽出し、抽出液と上記の有機層を合わせた後、減圧下に濃縮し、粗5-ブロモ-2-メトキシピリジン（gross : 121.8 kg、net : 110.7 kg、収率93%）を得た。この粗生成物を減圧下で蒸留精製し、下記の物性値を有する純度99%以上の5-ブロモ-2-メトキシピリジン（101.8 kg、収率86%）を得た。

【0043】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 ） δ : 3.90 (s, 3H)、6.65 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$)、7.62 (dd, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.8 Hz)、8.20 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$)

【0044】

実施例2

6-メトキシ-3, 2'-ビピリジンの合成

内容積1000 Lの反応器に、テトラヒドロフラン（230 kg）を仕込み、 -76°C に冷却した後、 n -ブチルリチウムのヘキサン溶液（15.2重量%、118 kg、278 mol）を仕込んだ。その溶液に、5-ブロモ-2-メトキシピリジン（47.0 kg、250 mol）をテトラヒドロフラン（71 kg）に溶かして得られた溶液を内温が -71°C ～ -75°C の範囲で3.5時間かけて滴下した。滴下終了後、1時間攪拌した後にサンプリングし、5-ブロモ-2-メトキシピリジンが消失したことを確認した。得られた反応混合物に、2-ベンゼンスルホニルピリジン（45.7 kg、209 mol）をテトラヒドロフラン（133 kg）に溶かして得られた溶液を内温が -71°C ～ -75°C の範囲で6.5時間かけて滴下した。滴下終了後、 -71°C で3時間攪拌した後、イソプロパノール（32 kg）を加えて反応を停止させた。

【0045】

得られた反応混合物を 0°C まで昇温した後、水（216 kg）を仕込んだ抽出器に、抽出器の内温が 20°C を超えないように保持しながら反応混合物を移送した。移送終了後、30分攪拌し、静置して有機層を分離した。水層を酢酸エチル（82 kg + 86 kg）で2回抽出した後、抽出液と上記の有機層を合せた後、減圧下で濃縮して粗生成物（gross : 52.8 kg）を得た。粗生成物を定

量したところ、下記の物性値を有する6-メトキシ-3, 2'-ビピリジンを36.8kg (収率95%、2-ベンゼンスルホニルピリジン基準) 含有していた。

【0046】

^1H -NMRスペクトル (CDCl_3) δ : 4.00 (s, 3H)、6.85 (d, 1H, $J=8.9\text{ Hz}$)、7.20-7.24 (m, 1H)、7.66 (d, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$)、7.74 (dt, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$, 7.9 Hz)、8.25 (dd, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$, 8.9 Hz)、8.66-8.68 (m, 1H)、8.74 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$)

【0047】

実施例3

5-(2'-ピリジル)-2-ピリドンの合成

内容積500Lの反応器に、実施例2で得られた粗6-メトキシ-3, 2'-ビピリジン (55.0kg、net: 42.6kg)、35%塩酸 (65kg) および水 (110kg) を仕込み、4時間加熱還流させた。反応混合物を冷却した後、メチル-tert-ブチルエーテル (116kg×4回) を用いて水層を洗浄し、次いで、水酸化ナトリウム (35kg) を水 (102kg) に溶かして得られた溶液を内温を25~35℃に保持しながら加えてpH12とした後に、再びメチル-tert-ブチルエーテル (116kg×2回) を用いて水層を洗浄した。35%塩酸 (40kg) を内温25~40℃に保持しながら加え、pH7とした。この混合物を内容積1000Lの反応器に移した後に、n-ブタノール (175kg) を加え、さらに塩化ナトリウム (70kg) を添加した。有機層を分離した後、再度n-ブタノール (175kg) で水層を抽出し、抽出液と有機層を合せて、反応器内のn-ブタノールの残量が69kgになるまで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (84kg) を加えて、80℃に加熱して溶解させた後、0℃まで冷却して再結晶を行い、粗5-(2'-ピリジル)-2-ピリドンを得た (32.1kg、net: 29.1kg)。これを水 (224kg) に加え、60℃に加熱して溶解させた後、0℃に冷却した。得られたスラリーをろ過し、水 (45kg) で洗浄後、乾燥して5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン (

23.56 kg、収率60%)を得た。

【0048】

^1H -NMRスペクトル (CDCl_3) δ : 6.72 (d, 1H, $J=9.9$ Hz)、7.19 (dd, 1H, $J=4.9$ Hz, 6.9 Hz)、7.51 (d, 1H, $J=7.9$ Hz)、7.70-7.76 (m, 1H)、8.15-8.23 (m, 2H)、8.62 (d, 1H, $J=4.0$ Hz)、13.30 (br s, 1H)

【0049】

【発明の効果】

本発明によれば、5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体(VI)を工業的に有利に製造することができる。

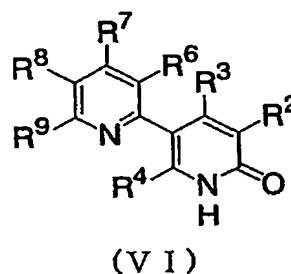
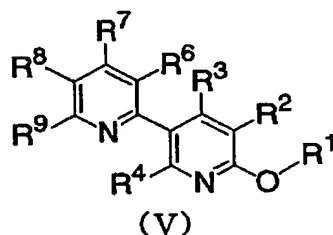
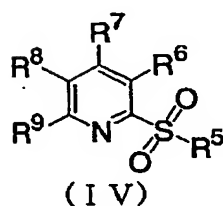
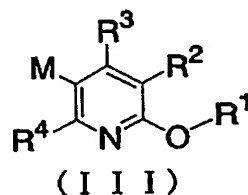
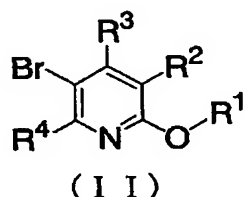
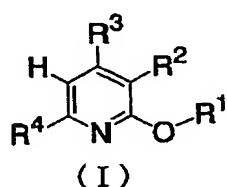
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体を工業的に有利に製造し得る方法を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I) で示されるピリジン誘導体を臭素化剤と反応させることにより一般式 (II) で示される 5-ブロモピリジン誘導体を得、得られた該 5-ブロモピリジン誘導体を金属化剤と反応させることにより一般式 (III) で示される有機金属化合物を得、得られた該有機金属化合物を一般式 (IV) で示される 2-スルホニルピリジン誘導体と反応させることにより一般式 (V) で示される 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を得、得られた該 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を加水分解することの特徴とする一般式 (VI) で示される 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体の製造方法。

【化 1】



(上記式中、各記号は明細書中で定義したとおりである。)

【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届

【整理番号】 A5994

【提出日】 平成15年 7月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2002-214098

【承継人】

【持分】 001/002

【識別番号】 000000217

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【承継人代理人】

【識別番号】 100080791

【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 4,200円

【提出物件の目録】

【物件名】 譲渡証書 1

【提出物件の特記事項】 手続補足書により提出する。

【物件名】 委任状 1

【提出物件の特記事項】 手続補足書により提出する。

【プルーフの要否】 要

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-214098
受付番号	50301187825
書類名	出願人名義変更届
担当官	関 浩次 7475
作成日	平成15年 9月 9日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

【承継人代理人】

【識別番号】	100080791
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号（藤村大和生命ビル） 高島国際特許事務所
【氏名又は名称】	高島 一

特願 2 0 0 2 - 2 1 4 0 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 0 8 5]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 9 日
新規登録
岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地
株式会社クラレ

特願 2 0 0 2 - 2 1 4 0 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 1 7]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

氏 名

エーザイ株式会社